

10/529 048

Rec'd PCT/PTO 24 MAR 2005
PCT 03/10144

#2

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



EP03/10144

REC'D 24 NOV 2003

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

102 45 432.9

Anmeldetag:

27. September 2002

Anmelder/Inhaber:

Micronas Holding GmbH, Micronas GmbH und
Dr. Holger Klapproth,
Freiburg im Breisgau/DE

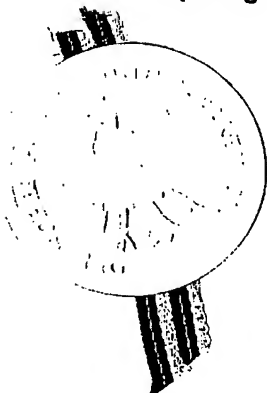
Bezeichnung:

Verfahren und Vorrichtung zum Detektieren
mindestens eines Lumineszenz-Stoffs

IPC:

G 01 N 21/64

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.



München, den 25. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Sisch

A 9161
03/00
EDV-L

BEST AVAILABLE COPY

Verfahren und Vorrichtung zum Detektieren mindestens eines Lumineszenz-Stoffs

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Detektieren mindestens eines Lumineszenz-Stoffs, mit einer Strahlungsquelle zur Aussendung von Anregungsstrahlung auf
5 den mindestens einen Lumineszenz-Stoff, wobei die Anregungsstrahlung wenigstens eine Anregungswellenlänge aufweist, bei welcher der Lumineszenz-Stoff zur Abgabe von Lumineszenzstrahlung angeregt wird, und mit wenigstens einem für die Anregungsstrahlung unempfindlichen Strahlungsempfänger zum Detektieren der Lumineszenzstrahlung. Die Erfindung bezieht sich außerdem auf ein Verfahren
10 zum Detektieren mindestens eines Lumineszenz-Stoffs, wobei der Lumineszenz-Stoff mit einer Anregungsstrahlung bestrahlt wird, die wenigstens eine Anregungswellenlänge aufweist, bei welcher der Lumineszenz-Stoff zur Abgabe von Lumineszenzstrahlung angeregt wird, und wobei die von dem Lumineszenz-Stoff abgegebene Lumineszenzstrahlung mittels wenigstens eines, für die Anregungsstrahlung
15 unempfindlichen Strahlungsempfängers detektiert wird.

Eine derartige Vorrichtung ist aus EP 0 723 146 A1 bekannt. Sie weist einen CCD-Sensor mit einer Vielzahl von matrixförmig angeordneten Detektorelementen als Strahlungsempfängern auf. Die einzelnen Strahlungsempfänger des CCD-Sensors
20 sind mit unterschiedlichen biologischen Rezeptoren beschichtet. Die Rezeptoren werden mit einem Analyten in Kontakt gebracht, der einen mit einem Lumineszenz-Stoff markierten Liganden enthält, welcher an mindestens einen der Rezeptoren ankoppelt. Zum Nachweis des Lumineszenz-Stoffs und somit indirekt auch des Liganden wird der Lumineszenz-Stoff mit einer optischen Strahlung bestrahlt, welche
25 ihn zur Abgabe von Lumineszenzstrahlung angeregt. Diese wird mittels des Strahlungsempfängers gemessen. Die spektrale Empfindlichkeit des Strahlungsempfängers ist so gewählt, dass dieser zwar für die Lumineszenzstrahlung, nicht jedoch für die Strahlung, mit welcher der Lumineszenz-Stoff angeregt wird, empfindlich ist. Die Vorrichtung hat den Nachteil, dass das Messsignal des Strahlungsempfängers
30 relativ störempfindlich gegenüber Streu- oder Störlicht ist. Außerdem weist die Vorrichtung noch eine gewisse Baugröße auf.

Es besteht deshalb die Aufgabe, eine Vorrichtung der eingangs genannten Art zu schaffen, die bei einem einfachen und kompakten Aufbau weitestgehend unempfindlich gegenüber Streu- oder Störstrahlung ist. Außerdem besteht die Aufgabe, ein Verfahren anzugeben, das auf einfache Weise durchführbar und gegenüber Streu- oder Störstrahlung weitestgehend unempfindlich ist.

Diese Aufgabe wird bezüglich der Vorrichtung dadurch gelöst, dass der Lumineszenz-Stoff im Inneren einer Messkammer angeordnet ist, die für die Anregungsstrahlung transparent und für Strahlung, für die der Strahlungsempfänger empfindlich ist, im Wesentlichen undurchlässig ist, und dass die Strahlungsquelle außerhalb der Messkammer derart angeordnet ist, dass die Anregungsstrahlung durch die Messkammer hindurch in das Innere der Messkammer eingekoppelt wird.

Bezüglich des Verfahrens besteht die Lösung der Aufgabe darin, dass der Lumineszenz-Stoff im Inneren einer Messkammer angeordnet wird, die für die Anregungsstrahlung transparent und für Strahlung, für die der Strahlungsempfänger empfindlich ist, im Wesentlichen undurchlässig ist, und dass der Lumineszenz-Stoff durch die Messkammer hindurch mit der Anregungsstrahlung bestrahlt wird.

In vorteilhafter Weise schirmt die Messkammer also in dem mit dem Strahlungsempfänger detektierbaren Wellenlängenbereich den mindestens einen in der Messkammer oder innerhalb deren Außenkontur befindlichen Strahlungsempfänger gegen außerhalb der Messkammer auftretende Streu- oder Störstrahlung ab. Dabei wird die Streustrahlung beim Eindringen in die Wandung der Messkammer entweder vollständig ausgelöscht oder zumindest so stark abgeschwächt, dass sie nach dem Durchdringen der Wandung praktisch nicht mehr von dem Strahlungsempfänger detektiert wird. Somit wird in dem zu detektierenden Wellenlängenbereich eine hohe Störsicherheit der Messung gegenüber Fremd- oder Streustrahlung erreicht. Für die von der Strahlungsquelle ausgesandte Anregungsstrahlung, für die der wenigstens eine Strahlungsempfänger unempfindlich ist, ist die Messkammer zumindest in einem Wandungsbereich seiner Begrenzungswand durchlässig. Die Strahlungsquelle ist außerhalb der Messkammer angeordnet und die Anregungsstrahlung wird durch den Wandungsbereich hindurch in das Innere der Messkammer eingekoppelt. Dadurch kann ein sehr kompakter Aufbau der Messkammer erreicht werden. Gegebenenfalls kann die Vorrichtung auch als Optokoppler Verwendung finden. Dabei kann die Strahlungsquelle zur Übertragung eines

Signals mit einer Modulationseinrichtung und der Strahlungsempfänger mit einer Demodulationseinrichtung verbunden sein. Unter Lumineszenz werden alle Emissionen von Strahlungsquanten verstanden, vor allem Leuchterscheinungen, wie Fluoreszenz oder Phosphoreszenz, die Stoffe nach quantenhafter Anregung zeigen.

Bei einer besonders vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung ist ein der Strahlungsquelle zugewandter, für die Anregungsstrahlung transparenter Wandungsbe-
reich der Messkammer durch ein Halbleitersubstrat gebildet und der wenigstens
eine Strahlungsempfänger ist als Halbleiterbauelement in das Halbleitersubstrat
integriert. Das Halbleitersubstrat erfüllt dann eine Doppelfunktion und dient außer
als Träger für den wenigstens einen Strahlungsempfänger auch als Fenster zum
Einkoppeln der Anregungs-Strahlung in die Messkammer. Die Messkammer kann
dann mit Methoden der Mikrosystemtechnik besonders kostengünstig hergestellt
werden. Dabei kann die Vorrichtung sehr kompakte Abmessungen aufweisen.

Bei einer zweckmäßigen Ausgestaltung der Erfindung ist das Halbleitersubstrat ein
Siliziumsubstrat. Silizium ist für Infrarotlicht mit einer Wellenlänge von größer als etwa
1080 nm durchlässig, so dass als Strahlungsquelle zum Anregen des Lumineszenz-
Stoffs eine Infrarot-Strahlungsquelle vorgesehen sein kann. Der Strahlungsempfänger
kann eine in das Halbleitersubstrat integrierte Silizium-Photodiode sein, die in
diesem Wellenlängenbereich unempfindlich ist, sein.

Bei einer besonders vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung ist die Vorrichtung
als Wärmebildkamera ausgebildet, die in der Messkammer eine Vielzahl von
vorzugsweise in Form einer zweidimensionalen Matrix angeordneten Strahlungsempfängern
aufweist, denen wenigstens eine Abbildungsoptik zum Abbilden der
Strahlungsquelle auf die Strahlungsempfänger zugeordnet ist. Im Inneren der
Messkammer kann in diesem Fall eine sich durchgängig über die Strahlungsempfänger
erstreckende Lumineszenz-Stoffschicht angeordnet sein. Es ist aber auch
denkbar, dass die Lumineszenz-Stoffschicht zwischen den Strahlungsempfängern
Unterbrechungen aufweist. Die Lumineszenz-Stoffschicht kann gegebenenfalls den
Raum zwischen den beidseits der Lumineszenz-Stoffschicht angeordneten Wan-
dungen der Messkammer vollständig ausfüllen, d.h. die Wandungen bilden mit der
Lumineszenz-Stoffschicht einen Schichtstapel. Die Abbildungsoptik ist vorzugsweise

außerhalb der Messkammer zwischen dieser und der Strahlungsquelle angeordnet.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist der Lumineszenz-Stoff
5 derart ausgebildet, dass die Wellenlänge der Lumineszenzstrahlung kleiner ist als
die Anregungswellenlänge. Derartige aufwärtskonvertierende Lumineszenz-Stoffe
sind an sich bekannt, beispielsweise aus EP 0 723 146 A1. Als Beispiele für aufwärts-
konvertierende Lumineszenz-Stoffe seien die Farbstoff BND der Dyomics GmbH,
Jena und IR-140 erwähnt. Anders als abwärtskonvertierende Lumineszenz-Stoffe
10 beziehen aufwärtskonvertierende Lumineszenz-Stoffe die für die Quantenemission
benötigte Energie nicht aus einem einzigen sondern aus mehreren Quanteneffek-
ten. Aufwärtskonvertierende Lumineszenz-Stoffe weisen daher im Vergleich zu
abwärtskonvertierenden Lumineszenz-Stoffen eine wesentlich größere Stokes-
Verschiebung auf, bei welcher die Wellenlänge der Anregungsstrahlung beispiels-
15 weise etwa doppelt so groß sein kann wie die Wellenlänge der Lumineszenz-
Strahlung. Dadurch ist es möglich, als Strahlungsquelle eine Infrarot-
Halbleiterstrahlungsquelle, insbesondere eine Halbleiterlaserdiode vorzusehen, die
bei kompakten Abmessungen eine hohe Strahlungsintensität ermöglicht. Das
Infrarotlicht derartiger Halbleiterstrahlungsquellen hat außerdem den Vorteil, dass
20 gegenüber kurzwelligerer optischer Strahlung weniger Streueffekte auftreten. Mit
Hilfe des aufwärtskonvertierenden Lumineszenz-Stoffs kann die von der Halbleiter-
strahlungsquelle abgegebene optische Strahlung in sichtbares Licht oder in nahes
Infrarot-Licht konvertiert werden, so dass als Strahlungsempfänger ein kostengünsti-
ger optoelektronischer Halbleitersensor vorgesehen sein kann, der in diesem
25 Wellenlängenbereich eine hohe Detektionsempfindlichkeit aufweist.

Vorteilhaft ist, wenn eine dem Wandungsbereich gegenüberliegende Begren-
zungswand der Messkammer als Reflektor zum Reflektieren der Anregungsstrah-
lung ausgebildet ist. Die in die Messkammer eingekoppelte Strahlung kann dann
30 noch besser zum Anregen des mindestens eines Lumineszenz-Stoffs genutzt
werden.

Bei einer anderen vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung ist der Wandungsbe-
reich über einen optischen Wellenleiter mit dem Inneren der Messkammer
35 verbunden, wobei der Wellenleiter vorzugsweise parallel zur Erstreckungsebene
des Wandungsbereichs, insbesondere an dessen dem Lumineszenz-Stoff zuge-

wandter Innenseite verläuft. Die zur Anregung des Lumineszenz-Stoffs vorgesehene Strahlung wird dann besonders verlustarm in das Innere der Messkammer geleitet, so dass sich entlang des Halbleitersubstrats eine gleichmäßige Anregung des Lumineszenz-Stoffs ergibt. Dabei erfolgt die Anregung des vorzugsweise auf der
5 totalreflektierenden Begrenzungsfläche des Wellenleiters oder dicht benachbart dazu angeordneten Lumineszenz-Stoffs über das Evaneszenzfeld der in dem Wellenleiter geführten Strahlung. Die Einkopplung der Strahlung in den Wellenleiter kann mit Hilfe eines Prismas und/oder eines optischen Gitters erfolgen, an welchem die Strahlung derart abgelenkt wird, dass sie beim Auftreffen auf eine Begrenzungs-
10 fläche des Wellenleiters der Totalreflexion unterliegt.

Bei einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung ist ein Messsignalausgang mindestens eines Strahlungsempfängers direkt oder indirekt über eines Auswerteeinrichtung mit einem Transponder zur Übertragung des Messsignals oder eines
15 daraus abgeleiteten Signals zu einem Empfängerteil verbunden, wobei der Transponder vorzugsweise in das Halbleitersubstrat integriert ist. Das mit Hilfe des wenigstens einen Strahlungsempfängers gemessene Messsignal kann dann drahtlos zu dem Empfängerteil übertragen und von dort zu einer Auswerteeinrichtung, einer Anzeigeanrichtung und/oder einem Datenspeicher weitergeleitet
20 werden. Die Vorrichtung ist dann besonders gut für einen mobilen Einsatz geeignet. Gegebenenfalls ist es sogar möglich, die Messkammer mit einem Gegenstand zu verbinden oder in diesen zu integrieren, um eine Überprüfung der Echtheit des Gegenstands zu ermöglichen. Dabei kann der Gegenstand beispielsweise eine Kreditkarte, ein Geldschein oder ein Kleidungsstück (Designerkleidung) sein. Zum
25 Überprüfen der Echtheit des Gegenstands wird die daran angeordnete Messkammer mit dem Anregungslicht bestrahlt und das dabei mit Hilfe des Strahlungsempfängers gemessene Messsignal wird mit einem Referenzsignal verglichen.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung sind im Inneren der Messkammer wenigstens zwei Lumineszenz-Stoffe mit voneinander abweichender Anregungswellenlänge
30 angeordnet, wobei jedem dieser Lumineszenz-Stoffe jeweils eine Strahlungsquelle mit an die Anregungswellenlänge des jeweiligen Lumineszenz-Stoffs angepasster Spektralverteilung zugeordnet ist. Die Strahlungsquellen können dann ggf. moduliert und insbesondere alternierend ein- und ausgeschaltet werden. Durch
35 einen Vergleich des Messsignals des Strahlungsempfängers mit dem Modulations-

signal kann auf das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein des entsprechenden Lumineszenz-Stoffs in der Messkammer rückgeschlossen werden.

- Bei einer zweckmäßigen Ausgestaltung der Erfindung ist die Messkammer als
- 5 Durchflussmesskammer mit einer Innenhöhlung, wenigstens einer Einlassöffnung und mindestens einer Auslassöffnung ausgebildet. In der Messkammer können dann beispielsweise Biomoleküle oder Biokomponenten untersucht und über die Ein- und Auslassöffnung mit einer Nährflüssigkeit versorgt werden. Dabei kann das Biomolekül beispielsweise Nukleinsäuren oder Derivate davon (DNA, RNA, PNA, LNA,
- 10 Oligonukleotide, Plasmide, Chromosomen), Peptide, Proteine (Enzym, Protein, Oligopeptide, zelluläre Rezeptorproteine und deren Komplexe, Peptidhormone, Antikörper und deren Fragmente), Kohlenhydrate und deren Derivate, insbesondere glykosylierte Proteine und Glycoside, Fette, Fettsäuren und/oder Lipide umfassen.
- 15 Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist in der Innenhöhlung an der Oberfläche wenigstens eines Strahlungsempfängers mindestens ein Rezeptor für einen Liganden, insbesondere für ein Biomolekül, eine biologische Zelle und/oder wenigstens ein Fragment einer solchen immobilisiert, wobei der Ligand mit dem mindestens einen Lumineszenz-Stoff markiert ist. Dabei wird unter einem
- 20 Rezeptor ein Molekül verstanden, das an einer Oberfläche gebunden werden kann und mit einem zweitem Molekül, dem Liganden, eine Bindung eingehen kann. Rezeptoren sind beispielsweise, aber nicht ausschließlich: Nukleinsäuren und deren Derivate (DNA, RNA, PNA, LNA, Oligonukleotide, Plasmide, Chromosomen), Peptide und Proteine (Enzyme, Proteine, Oligopeptide, zelluläre Rezeptorproteine und deren Komplexe, Peptidhormone, Antikörper und deren Fragmente), Kohlenhydrate und deren Derivate, insbesondere glykosylierte Proteine und Glycoside. Der
- 25 Rezeptor kann aber auch komplexere Strukturen, wie z.B. Zellen und deren Fragmente, umfassen. Unter einem Liganden werden Moleküle verstanden, die mit einem Rezeptor eine mehr oder weniger spezifische Bindung eingehen können.
- 30 Liganden sind beispielsweise, aber nicht ausschließlich: Nukleinsäuren und deren Derivate (DNA, RNA, PNA, LNA, Oligonukleotide, Plasmide, Chromosomen), Peptide und Proteine (Enzyme, Proteine, Oligopeptide, zelluläre Rezeptorproteine und deren Komplexe, Peptidhormone, Antikörper und deren Fragmente), Kohlenhydrate und deren Derivate, insbesondere glykosylierte Proteine und Glycoside, Fette, Fettsäuren
- 35 und Lipide, Zellen und deren Fragmente, aber auch alle pharmakologisch und toxikologisch wirksamen Substanzen. Der Rezeptor kann gegebenenfalls auf den

Strahlungsempfänger aufgedruckt sein. Zwischen dem Strahlungsempfänger und dem Rezeptor kann eine Polyimidschicht angeordnet sein, um das Anhaften des Rezeptors an dem Strahlungsempfänger zu verbessern.

5 Vorteilhaft ist, wenn auf dem Halbleitersubstrat mehrere Strahlungsempfänger vorzugsweise in Form eines zweidimensionalen Arrays, nebeneinander angeordnet sind, und wenn auf den Strahlungsempfängern gegebenenfalls unterschiedliche Rezeptoren angeordnet sind. Die Vorrichtung ermöglicht es dann, einen Analyten auf das Vorkommen einer Vielzahl von unterschiedlichen Liganden zu untersuchen.

10

Besonders vorteilhaft ist, wenn wenigstens zwei der unterschiedlichen Rezeptoren eine unterschiedliche Affinität für wenigstens einen mit dem Lumineszenz-Stoff markierten Liganden aufweisen, und wenn gegebenenfalls mehr als zwei Rezeptoren vorgesehen sind, die eine abgestufte Affinität für den wenigstens einen Liganden aufweisen.

15

Ein Strahlungsempfänger, auf dem ein Rezeptor mit einer großen Affinität zum Liganden angeordnet ist, liefert dann bereits bei einer geringen Konzentration des Liganden in einem in der Messkammer befindlichen, zu untersuchenden Analyten ein Messsignal. Ein Strahlungsempfänger, auf dem ein Rezeptor mit einer geringeren Affinität zum Liganden angeordnet ist, liefert erst bei einer

20

entsprechend höheren Konzentration des Liganden ein Messsignal, wenn sich das Messsignal des zuerst genannten Strahlungsempfängers eventuell bereits in der Sättigung befindet. Eine Vorrichtung, die eine entsprechende Anzahl Rezeptoren mit abgestufter Affinität aufweist, ermöglicht somit eine Konzentrationsbestimmung des Liganden mit großer dynamischer Breite. Die Vorrichtung ermöglicht es dadurch,

25

sowohl bei Liganden mit hoher Konzentration als auch bei Liganden mit niedriger Konzentration jeweils mit grosser Genauigkeit eine Messung der Konzentration des Liganden durchzuführen, ohne dass dazu eine aufwendige und umständliche Verdünnung des Liganden erforderlich ist. Die Rezeptoren können Antikörper sein, die gegen verschiedene Epitope des gleichen Liganden auf die einzelnen Strahlungsempfänger aufgebracht sind, die aber verschiedene Bindungskonstanten aufweisen. Es ist aber auch möglich, dass die Affinität wenigstens eines Antikörpers durch eine chemische Behandlung reduziert ist.

30

Nachfolgend sind Ausführungsbeispiele der Erfindung anhand der Zeichnung
35 näher erläutert. Es zeigen zum Teil stärker schematisiert:

- Fig. 1 einen Querschnitt durch eine Durchflussmesskammer, in deren Innen-
höhle ein Lumineszenz-Stoff angeordnet ist, wobei die Durchflussmess-
kammer Strahlungsempfänger zum Messen der Lumineszenzstrahlung
aufweist,
- 5 Fig. 2 einen Querschnitt durch eine Vorrichtung mit einer Durchflussmesskam-
mer, die einen für eine Anregungs-Strahlung durchlässigen Wandungs-
bereich hat, dem eine reflektierende Begrenzungswand gegenüberliegt,
wobei die Anregungs-Strahlung schematisch in Form von Strahlen dar-
gestellt ist,
- 10 Fig. 3 einen Querschnitt durch eine Durchflussmesskammer, die einen als
Wellenleiter ausgebildeten Wandungsbereich hat, in dem die Anre-
gungsstrahlung geführt wird,
- 15 Fig. 4 einen Querschnitt durch einen Strahlungsempfänger, auf dem eine
Rezeptorschicht immobilisiert ist, die durch einen Lumineszenz-Stoff mar-
kierte Liganden bindet,
- 20 Fig. 5 eine Darstellung ähnlich Fig. 4, wobei der Lumineszenz-Stoff mit Hilfe von
Anregungs-Strahlung zur Abgabe von Lumineszenz-Strahlung angeregt
wird, wobei die Anregungs-Strahlung und die Lumineszenz-Strahlung
schematisch in Form von Strahlen dargestellt sind,
- 25 Fig. 6 einen Teilquerschnitt durch einen Wandungsbereich der Messkammer,
der mehrere Strahlungsempfänger aufweist, auf denen Rezeptoren im-
mobilisiert sind, und
- 30 Fig. 7 eine graphische Darstellung der spektralen Empfindlichkeit einer
Photodiode, wobei auf der Abszisse die Wellenlänge in Nanometern
und auf der Ordinate die Quanteneffizienz in Prozent aufgetragen ist.

Eine im Ganzen mit 1 bezeichnete Vorrichtung zum Detektieren mindestens eines
Lumineszenz-Stoffs 2 weist eine in der Zeichnung nur schematisch dargestellte
35 Strahlungsquelle 3 auf, die derart angeordnet ist, dass eine von ihr ausgesandte
Anregungsstrahlung 4 auf den Lumineszenz-Stoff 2 auftrifft. Die Strahlungsquelle 3

kann beispielsweise eine Halbleiterstrahlungsquelle sein, insbesondere eine Leuchtdiode oder eine Laserdiode. Das Spektrum der Anregungsstrahlung 4 weist mindestens eine Anregungswellenlänge auf, bei welcher der Lumineszenz-Stoff 2 zur Abgabe von Lumineszenzstrahlung 5 angeregt wird.

5

Der Lumineszenz-Stoff 2 ist in der Innenhöhlung 6 einer Messkammer 7 angeordnet, deren Wänden für die Lumineszenzstrahlung 5 im Wesentlichen undurchlässig sind. Die Messkammer 7 hat einen der Strahlungsquelle 3 zugewandten, für die Anregungs-Strahlung 3 durchlässigen Wandungsbereich, der durch ein scheiben- oder plattenförmiges Silizium-Halbleitersubstrat 8 gebildet ist. Das Halbleitersubstrat 8 kann bei der Fertigung der Messkammer 7 aus einem Silizium-Wafer kostengünstig hergestellt werden.

10

In Fig. 2 ist erkennbar, dass die Strahlungsquelle 3 außerhalb der Messkammer 7 angeordnet ist, und dass die Anregungsstrahlung 4 durch das Halbleitersubstrat 8 hindurch in die Innenhöhlung 6 der Messkammer 7 eingekoppelt wird. Zum Detektieren der von dem Lumineszenz-Stoff 2 ausgesandten Lumineszenzstrahlung 5 sind auf dem Halbleitersubstrat 8 mehrere, jeweils als Photodioden ausgebildete Strahlungsempfänger 9 angeordnet, die mit ihrer Detektionsseite der Innenhöhlung 6 der Messkammer 7 zugewandt sind.

15

20

Die Spektralverteilung der Anregungsstrahlung 4 liegt in einem Wellenlängenbereich, der oberhalb von etwa 1080 nm angeordnet ist. Wie in Fig. 7 erkennbar ist, sind die Strahlungsempfänger 9 in diesem Wellenlängenbereich unempfindlich. Bei dem Lumineszenz-Stoff 2 handelt es sich um einen aufwärtskonvertierenden Lumineszenz-Stoff 2, bei dem die Wellenlänge der Lumineszenzstrahlung 5 kleiner ist als die Wellenlänge der Anregungs-Strahlung 3. Die für die Emission eines Lumineszenz-Strahlungsquants benötigte Energie wird dabei aus mehreren Strahlungsquanten der Strahlungsquelle 3 bezogen. Das Spektrum der Lumineszenz-Strahlung liegt in einem Wellenlängenbereich unterhalb von 1080 nm, in dem die Strahlungsempfänger 9 empfindlich sind. Die Strahlungsempfänger 9 detektieren also nur die Lumineszenzstrahlung 5, nicht jedoch die Anregungsstrahlung 4. Die Messkammer 7 ist für Strahlung, die in dem Wellenlängenbereich liegt, in dem die Strahlungsempfänger 9 empfindlich sind, im Wesentlichen undurchlässig. Somit sind die Strahlungsempfänger 9 durch die Messkammer 7 gegen außerhalb der Messkammer 7 auftretende Störstrahlung 10 abgeschirmt.

25

30

35

In Fig. 1 bis 3 ist erkennbar, dass die Strahlungsempfänger 9 über Leiterbahnen mit einer in das Halbleitersubstrat integrierten Ansteuerungs- und Auswerteeinrichtung 11 verbunden sind. Die Auswerteeinrichtung 11 hat eine in der Zeichnung schematisch dargestellte Schnittstelleneinrichtung zum Verbinden mit einer übergeordneten Anzeige- und/oder Auswerteeinheit, beispielsweise einem Mikrocomputer.

Bei dem Ausführungsbeispiel nach Fig. 2 ist die dem Halbleitersubstrat 8 gegenüberliegende Begrenzungswand 12 der Messkammer 7 als Reflektor ausgebildet, an dem die durch das Halbleitersubstrat hindurch in die Innenhöhlung 6 der Messkammer 7 eingekoppelte Anregungsstrahlung 4 in die Innenhöhlung 6 zurückreflektiert wird. Die in die Messkammer 7 eingekoppelte Anregungsstrahlung 4 wird dadurch mehrfach durch die Messkammer 7 geleitet und somit besser zur Anregung des Lumineszenz-Stoffs 2 genutzt. Die Begrenzungswand 12 weist einen Grundkörper aus Silizium auf, der an seiner der Innenhöhlung 6 zugewandten Innenseite mit einer die Anregungsstrahlung 4 reflektierenden Beschichtung versehen ist.

Bei dem in Fig. 3 gezeigten Ausführungsbeispiel ist das Halbleitersubstrat 8 über einen optischen Wellenleiter 13 mit der Innenhöhlung der Messkammer 7 verbunden. Die Anregungsstrahlung 4 durchdringt – ausgehend von der Strahlungsquelle 3 zu der Innenhöhlung 6 – zunächst das Halbleitersubstrat 8 und trifft dann auf ein optisches Fenster des Wellenleiters 13 auf, an dem die Anregungsstrahlung 4 in den Wellenleiter 13 eingekoppelt wird. Das optische Fenster ist an einem prismenförmigen Einkoppelement 14 vorgesehen. Der Wellenleiter 13 ist als Wellenleiterschicht ausgebildet, die etwa parallel zur Erstreckungsebene des Halbleitersubstrats 8 verläuft und an der der Innenhöhlung 6 zugewandten Innenseite des Halbleitersubstrats 8 angeordnet ist. Bei dem Ausführungsbeispiel nach Fig. 3 erstreckt sich die Wellenleiterschicht 13 durchgängig über die Strahlungsempfänger 9. Es sind aber auch andere Ausführungsformen denkbar, bei denen die Wellenleiterschicht 13 im Bereich der Strahlungsempfänger 9 Unterbrechungen aufweisen kann. Die Anregung des Lumineszenzstoffs erfolgt über das Evaneszenzfeld der in dem Wellenleiter 13 geführten Anregungsstrahlung 4, das sich bis in die Innenhöhlung 6 erstreckt.

In Fig. 1 bis 3 ist noch erkennbar, dass die Messkammer 7 als Flusszelle oder Durchflussmesskammer mit einer Einlassöffnung 15 und einer Auslassöffnung 16 ausgebildet ist. In der Messkammer 7 können Nachweisreaktionen durchgeführt werden.

5

In Fig. 4 ist erkennbar, dass in der Innenhöhlung der Messkammer auf dem Strahlungsempfänger 9 ein Rezeptor 17 immobilisiert ist, der an einen spezifischen Liganden bindet. Die Immobilisierung des Rezeptors 17 kann beispielsweise durch eine Silantisierung oder eine auf dem Strahlungsempfänger 9 angeordnete Polyimidschicht erreicht werden, an welcher der Rezeptor 17 anhaftet. Der Rezeptor 17 kann auf den Strahlungsempfänger 9 bzw. die darauf befindliche Polyimidschicht aufgedruckt sein. Bei dem Ausführungsbeispiel nach Fig. 4 ist der Rezeptor 17 ein erster Antikörper gegen ein bestimmtes Epitop 18 des Liganden. Nach Bindung des Epitops 18 an den Rezeptor 17 wird der so gebildete, aus dem Epitop 18 und dem Rezeptor 19 bestehende Antikörperkomplex mittels eines zweiten, an das Epitop 18 bindenden Antikörpers 19 markiert. Dieser Antikörper 19 ist direkt oder indirekt mit dem Lumineszenz-Stoff 2 markiert. Der Lumineszenz-Stoff 2 kann beispielsweise ein fluoreszierender Farbstoff sein.

Bei dem Ausführungsbeispiel nach Fig. 6 weist das Halbleitersubstrat 8 mehrere nebeneinander angeordnete Strahlungsempfänger 9, 9', 9'' auf, auf denen unterschiedliche Rezeptoren 17, 17', 17'' immobilisiert sind. Die Rezeptoren sind so ausgewählt, dass sie eine für einen bestimmten Liganden eine unterschiedliche, abgestufte Affinität aufweisen. Dabei hat der Rezeptor 17 eine große, der Rezeptor 17' eine mittlere und der Rezeptor 17'' eine geringe Affinität für das Epitop 18 des Liganden. Demnach bindet an den Rezeptor 17 eine größere Anzahl Liganden als an den Rezeptor 17'. In entsprechender Weise ist die Anzahl der Liganden, die an den Rezeptor 17' binden, größer als die Anzahl der, an den Rezeptor 17'' bindenden Liganden. Da die Liganden mit dem Lumineszenz-Stoff 2 markiert sind und dieser mittels der Strahlungsquelle 3 zur Emission von Lumineszenzstrahlung angeregt wird, ergibt sich an dem Strahlungsempfänger 9 eine größere Intensität der Lumineszenzstrahlung als an dem Strahlungsempfänger 9'. In entsprechender Weise ist die Intensität der Lumineszenzstrahlung an dem Strahlungsempfänger 9' größer als an dem Strahlungsempfänger 9''. Aus den Messsignalen der Strahlungsempfänger 9, 9', 9'' kann also auf die Konzentration der Liganden rückgeschlossen werden. Aufgrund der abgestuften Affinität der unterschiedlichen Rezep-

toren 17, 17', 17'' ermöglicht die Vorrichtung 1 eine Konzentrationsbestimmung des Liganden mit großer dynamischer Breite.

- Die Vorrichtung 1 zum Detektieren mindestens eines Lumineszenz-Stoffs 2 hat also
- 5 eine Strahlungsquelle 3 zur Aussendung von Anregungsstrahlung 4 auf den mindestens einen Lumineszenz-Stoff 2. Die Anregungsstrahlung 4 weist wenigstens eine Anregungswellenlänge auf, bei welcher der Lumineszenz-Stoff 2 zur Abgabe von Lumineszenzstrahlung 5 angeregt wird. Zum Detektieren der Lumineszenzstrahlung 5 ist wenigstens ein Strahlungsempfänger 9, 9', 9'' vorgesehen, der bezüglich
- 10 seiner spektralen Empfindlichkeit derart ausgebildet ist, dass er für die von der Strahlungsquelle 3 ausgesandte Anregungsstrahlung 4 unempfindlich ist. Der Lumineszenz-Stoff 2 ist im Inneren einer für die Lumineszenzstrahlung 5 im Wesentlichen undurchlässigen Messkammer 7 angeordnet, die wenigstens einen für die von der Strahlungsquelle 3 ausgesandte Anregungsstrahlung 4 transparenten
- 15 Wandungsbereich hat. Die Strahlungsquelle 3 ist außerhalb der Messkammer 7 angeordnet, derart, dass die von der Strahlungsquelle 3 ausgesandte Anregungsstrahlung 4 durch den Wandungsbereich hindurch in das Innere der Messkammer 7 eingekoppelt wird.

Patentansprüche

1. Vorrichtung (1) zum Detektieren mindestens eines Lumineszenz-Stoffs (2), mit einer Strahlungsquelle (3) zur Aussendung von Anregungsstrahlung (4) auf den mindestens einen Lumineszenz-Stoff (2), wobei die Anregungsstrahlung (4) wenigstens eine Anregungswellenlänge aufweist, bei welcher der Lumineszenz-Stoff (2) zur Abgabe von Lumineszenzstrahlung (5) angeregt wird, und mit wenigstens einem für die Anregungsstrahlung (4) unempfindlichen Strahlungsempfänger (9, 9', 9'') zum Detektieren der Lumineszenzstrahlung (5), **dadurch gekennzeichnet**, dass der Lumineszenz-Stoff (2) im Inneren einer Messkammer (7) angeordnet ist, die für die Anregungsstrahlung (4) transparent und für Strahlung, für die der Strahlungsempfänger (9, 9', 9'') empfindlich ist, im Wesentlichen undurchlässig ist, und dass die Strahlungsquelle (3) außerhalb der Messkammer (7) derart angeordnet ist, dass die Anregungsstrahlung (4) durch die Messkammer (7) hindurch in das Innere der Messkammer (7) eingekoppelt wird.
2. Vorrichtung (1) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass ein der Strahlungsquelle (3) zugewandter, für die Anregungsstrahlung (4) transparenter Wandungsbereich der Messkammer (7) durch ein Halbleitersubstrat gebildet und dass der wenigstens eine Strahlungsempfänger (9, 9', 9'') als Halbleiterbauelement in das Halbleitersubstrat integriert ist.
3. Vorrichtung (1) nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Lumineszenz-Stoff (2) derart ausgebildet ist, dass die Wellenlänge der Lumineszenzstrahlung (5) kleiner ist als die Anregungswellenlänge.
4. Vorrichtung (1) nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Halbleitersubstrat (8) ein Siliziumsubstrat ist.
5. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie als Wärmebildkamera ausgebildet, die in der Messkammer (7) eine Vielzahl von vorzugsweise in Form einer zweidimensionalen Matrix angeordneten Strahlungsempfängern (9, 9', 9'') aufweist, denen wenigstens eine Abbildungsoptik zum Abbilden der Strahlungsquelle (3) auf die Strahlungsempfänger (9, 9', 9'') zugeordnet ist.

- 5 6. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass eine dem Wandungsbereich gegenüberliegende Begrenzungswand (12) der Messkammer (7) als Reflektor zum Reflektieren der Anregungsstrahlung (4) ausgebildet ist.
- 10 7. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der transparente Wandungsbereich über einen optischen Wellenleiter (13) mit dem Inneren (6) der Messkammer (7) verbunden ist, und dass der Wellenleiter (13) vorzugsweise parallel zur Erstreckungsebene des transparenten Wandungsbereichs, insbesondere an dessen dem Lumineszenz-Stoff (2) zugewandter Innenseite verläuft.
- 15 8. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass ein Messsignalausgang mindestens eines Strahlungsempfängers (9, 9', 9'') mit einem Transponder zur Übertragung des Messsignals oder eines daraus abgeleiteten Signals zu einem Empfängerteil verbunden ist, und dass der Transponder vorzugsweise in das Halbleitersubstrat (8) integriert ist.
- 20 9. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass im Inneren (6) der Messkammer (7) wenigstens zwei Lumineszenz-Stoffe (2) mit voneinander abweichender Anregungswellenlänge angeordnet sind, und dass jedem dieser Lumineszenz-Stoffe (2) jeweils eine Strahlungsquelle (3) mit an die Anregungswellenlänge des jeweiligen Lumineszenz-Stoffs (2) angepasster Spektralverteilung zugeordnet ist.
- 25 10. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Messkammer (7) als Durchflussmesskammer mit einer Innenhöh- lung (6), wenigstens einer Einlassöffnung (15) und mindestens einer Auslass-
30 öffnung (16) ausgebildet ist.
- 35 11. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeich- net, dass in der Innenhöh- lung (6) an der Oberfläche wenigstens eines Strah- lungsempfängers (9, 9', 9'') mindestens ein Rezeptor (17, 17', 17'') für einen Li- ganden, insbesondere für ein Biomolekül, eine biologische Zelle und/oder

wenigstens ein Fragment einer solchen immobilisiert ist, und dass der Ligand mit dem mindestens einen Lumineszenz-Stoff (2) markiert ist.

- 5 12. Vorrichtung (1) nach einem der Ansprüche 3 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass auf dem Halbleitersubstrat (8) mehrere Strahlungsempfänger (9, 9', 9'') vorzugsweise in Form eines zweidimensionalen Arrays, nebeneinander angeordnet sind, und dass auf den Strahlungsempfängern (9, 9', 9'') gegebenenfalls unterschiedliche Rezeptoren (17, 17', 17'') angeordnet sind.
- 10 13. Vorrichtung (1) nach Anspruch 10 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens zwei der unterschiedlichen Rezeptoren (17, 17', 17'') eine unterschiedliche Affinität für wenigstens einen mit dem Lumineszenz-Stoff (2) markierten Liganden aufweisen, und dass gegebenenfalls mehr als zwei Rezeptoren (17, 17', 17'') vorgesehen sind, die eine abgestufte Affinität für den wenigstens einen Liganden aufweisen.

15
- 20 14. Verfahren zum Detektieren mindestens eines Lumineszenz-Stoffs (2), wobei der Lumineszenz-Stoff (2) mit einer Anregungsstrahlung (4) bestrahlt wird, die wenigstens eine Anregungswellenlänge aufweist, bei welcher der Lumineszenz-Stoff (2) zur Abgabe von Lumineszenzstrahlung (5) angeregt wird, und wobei die von dem Lumineszenz-Stoff (2) abgegebene Lumineszenzstrahlung (5) mittels wenigstens eines, für die Anregungsstrahlung (4) unempfindlichen Strahlungsempfängers (9, 9', 9'') detektiert wird, dadurch gekennzeichnet, dass der Lumineszenz-Stoff (2) im Inneren einer Messkammer (7) angeordnet wird, die für die Anregungsstrahlung (4) transparent und für Strahlung, für die der Strahlungsempfänger (9, 9', 9'') empfindlich ist, im Wesentlichen undurchlässig ist, und dass der Lumineszenz-Stoff (2) durch die Messkammer (7) hindurch mit der Anregungsstrahlung (4) bestrahlt wird.

25

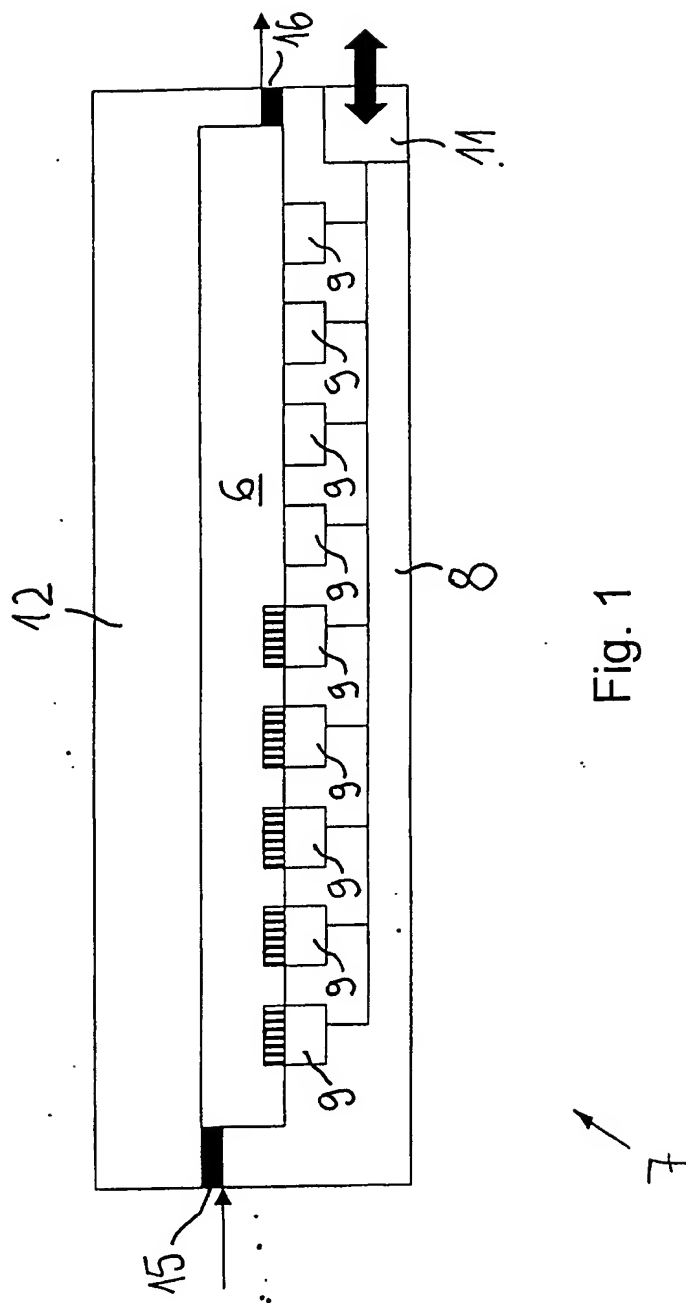


Fig. 1

Micronas

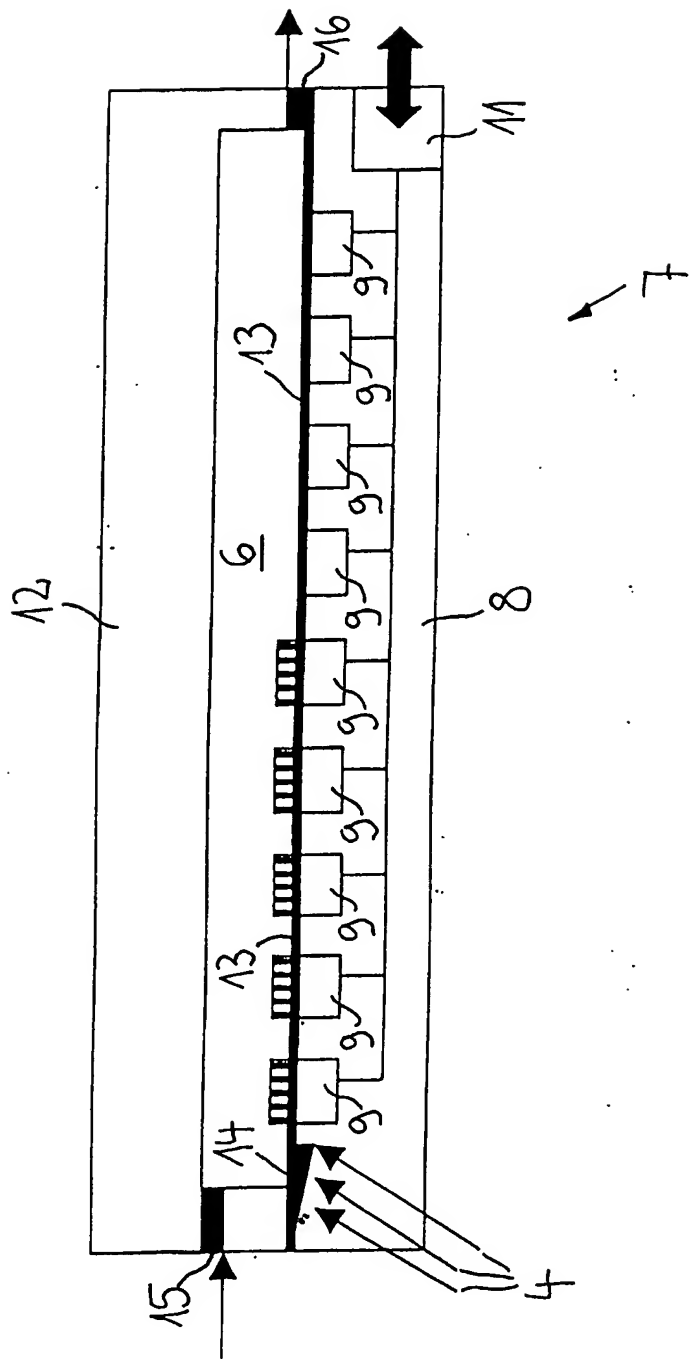


Fig. 3.

Micromas

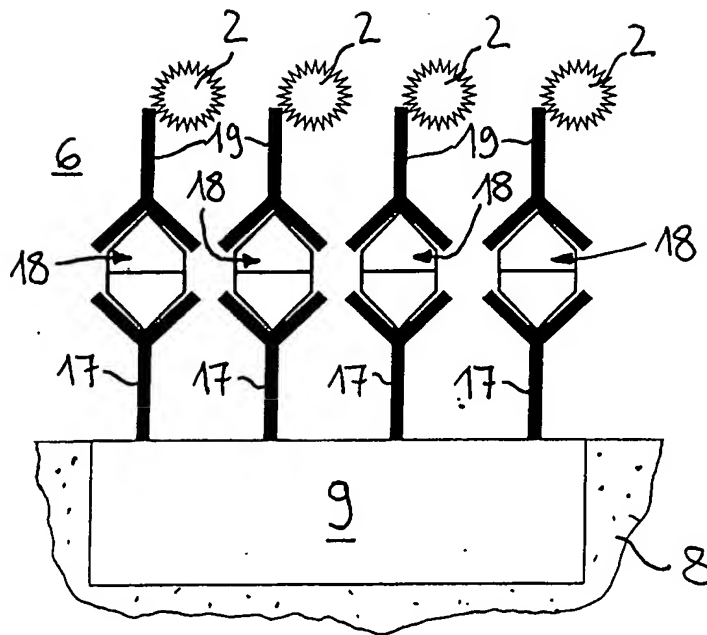


Fig. 4

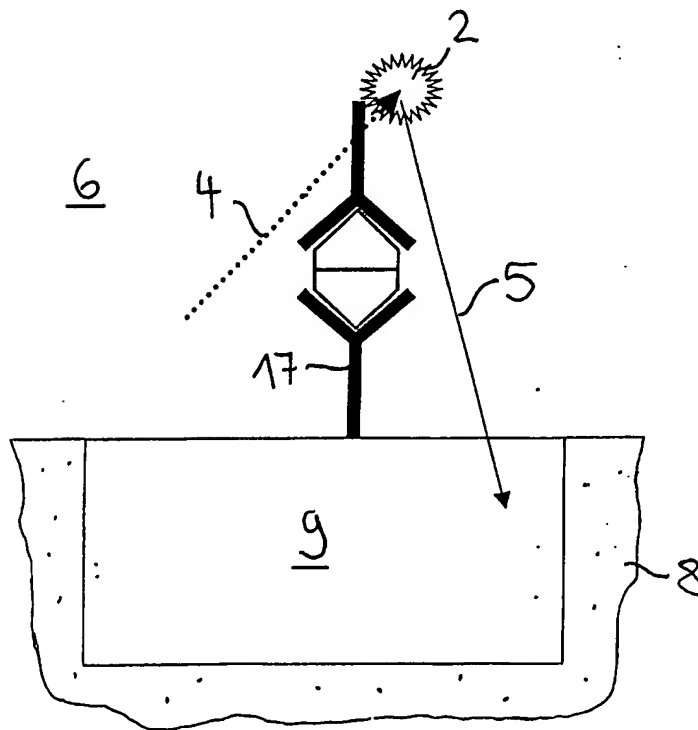


Fig. 5

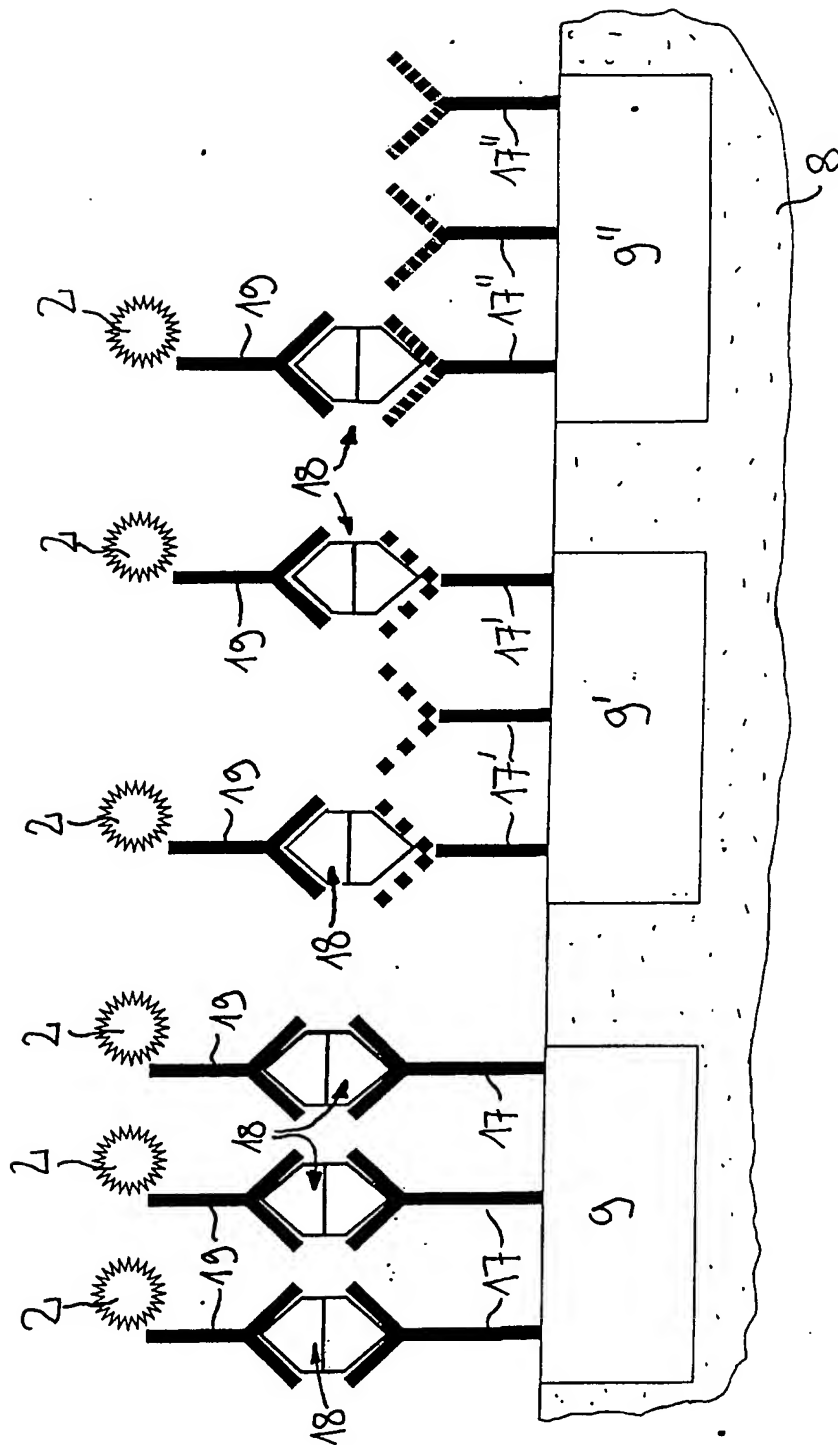


Fig. 6

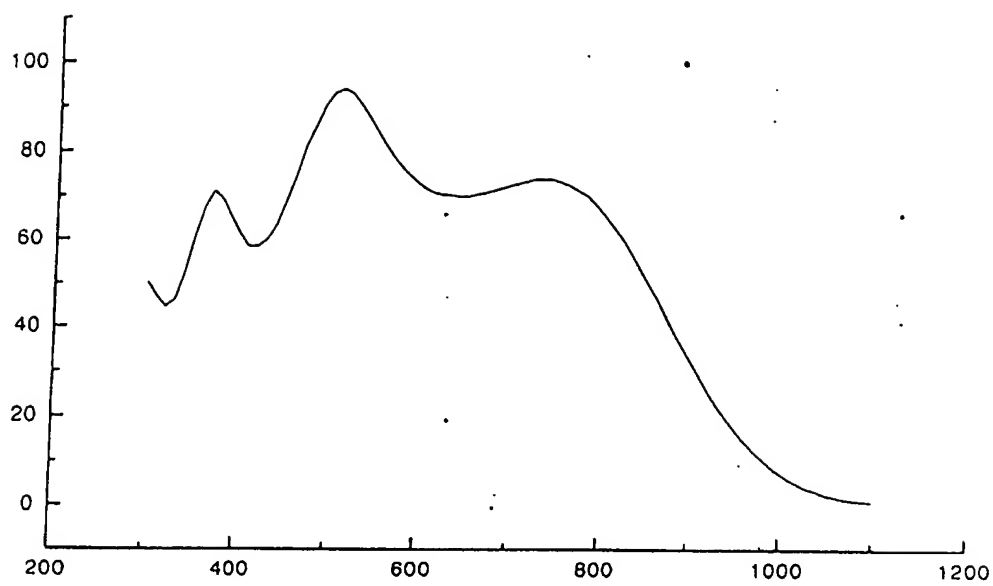


Fig. 7

Micromas

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.